

妊娠期单纯低甲状腺激素血症对 胎儿头围发育的影响分析

李 洋,王 蕊,刘 灵,任琛琛,赵悦淑

(郑州大学第三附属医院妇产科,河南 郑州 450052)

[摘要]目的 探讨分析妊娠期单纯低甲状腺激素血症对于胎儿头围(HC)的影响。方法 选取2020年1月至12月在郑州大学第三附属医院产检的153例单胎孕妇为研究对象,将孕期检查提示妊娠期低甲状腺激素血症但未进行干预者归为未干预组($n=58$),口服左甲状腺素片进行干预者归为干预组($n=49$),产检甲状腺功能正常者归为正常组($n=46$)。分析三组孕妇其胎儿头围发育情况。结果 三组游离甲状腺激素(FT4)水平差异具有统计学意义,两两比较发现未干预组的FT4水平低于干预组及正常组($H=104.973, P<0.05$);三组促甲状腺激素(TSH)水平差异无统计学意义($P>0.05$);三组胎儿孕晚期头围发育水平差异具有统计学意义,两两比较发现未干预组出现胎儿头围小于孕周的概率高于干预组及正常组($\chi^2=11.781, P<0.05$);三组胎儿在孕37周时双顶径(BPD)、HC值差异具有统计学意义,两两比较发现未干预组BPD、HC值小于干预组及正常组(F 值分别为6.832、7.532, $P<0.05$);三组腹围(AC)、股骨长(FL)值差异无统计学意义($P>0.05$);三组胎儿出生时头围水平差异具有统计学意义,两两比较发现未干预组的胎儿出生头围小于干预组及正常组($F=3.332, P<0.05$);三组胎儿出生身长、出生体质量及出生孕周差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 妊娠期低甲状腺激素血症对于胎儿头围发育有负面影响,建议对低甲状腺激素血症及时干预,改善不良预后。

[关键词]妊娠期单纯低甲状腺激素血症;孕期甲状腺功能;胎儿头围;游离甲状腺激素

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.06.002

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2024)06-0007-05

The impact analysis of isolated hypothyroidism during pregnancy on fetal head circumference development

LI Yang, WANG Rui, LIU Ling, REN Chenchen, ZHAO Yueshu

(Department of Obstetrics and Gynecology, the Third Affiliated Hospital of
Zhengzhou University, Henan Zhengzhou 450052, China)

[Abstract] **Objective** To explore and analyze the impact of isolated hypothyroidism during pregnancy on fetal head circumference (HC). **Methods** A total of 153 singleton pregnant women who underwent prenatal care at the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January to December 2020 were selected as study subjects. Those with gestational hypothyroidism detected during pregnancy but without intervention were classified into the non-intervention group ($n=58$), those who received oral levothyroxine tablets were classified into the intervention group ($n=49$), and those with normal thyroid function were classified into the normal group ($n=46$). The fetal HC development among the three groups was analyzed. **Results** There was a statistically significant difference in free thyroxine (FT4) levels among the three groups, and pairwise comparison showed that the FT4 level in the non-intervention group was lower than that in the intervention group and the normal group ($H=104.973, P<0.05$). There was no statistically significant difference in thyroid stimulating hormone (TSH) levels among the three groups ($P>0.05$). The difference in fetal HC development in the third trimester among the three groups was statistically significant, and pairwise comparison showed that the probability of fetal HC being smaller than gestational age was higher in the non-intervention group compared to the intervention group and the normal group ($\chi^2=11.781, P<0.05$). The differences in biparietal diameter (BPD) and HC values at 37 weeks of gestation among the three groups were statistically significant, and pairwise comparison showed that the BPD and HC values in the non-intervention group were smaller than those in the intervention group and the normal group ($F=6.832, 7.532, P<0.05$). There was no statistically significant difference in abdominal circumference (AC) and femur length (FL)

[收稿日期]2023-10-09

[基金项目]国家自然科学基金-重大科研仪器研制项目(62027827)

[作者简介]李 洋(1997—),女,在读硕士研究生,主要从事围产医学方向研究。

[通讯作者]赵悦淑,主任医师。

values among the three groups ($P>0.05$). The difference in HC at birth among the three groups was statistically significant, and pairwise comparison showed that the HC at birth in the non-intervention group was smaller than that in the intervention group and the normal group ($F=3.332, P<0.05$). There was no statistically significant difference in birth length, birth body mass, and gestational age at birth among the three groups ($P>0.05$). **Conclusion** Hypothyroidism during pregnancy has a negative effect on fetal HC development. Timely intervention for hypothyroidism is recommended to improve adverse prognosis.

[Key words] isolated hypothyroidism during pregnancy; thyroid function during pregnancy; fetal head circumference; free thyroxine

妊娠期甲状腺功能减退是常见的妊娠期内分泌疾病,妊娠期甲减对于胎儿发育的危害性已经逐渐明确,在孕妇发生甲减之后临床医师会及时进行干预^[1]。近年来,妊娠期单纯低甲状腺激素血症的发生率逐年上升,相关研究显示,妊娠期低甲状腺激素血症的患病率约为 0.18%~31.00%^[2]。与妊娠期甲减不同,单纯低甲状腺激素血症的症状不明显^[3],且既往国内外研究也没有充分的证据表明单纯低甲状腺激素血症对胎儿发育有不良影响,对于妊娠期单纯低甲状腺激素血症是否需要干预尚有争议^[4]。目前研究妊娠期低甲状腺激素血症对胎儿头围(head circumference, HC)的影响成果较少,因此,本文通过对郑州大学第三附属医院产检的单胎孕妇资料进行回顾性分析,探讨妊娠期低甲状腺激素血症对胎儿头围发育的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 12 月在郑州大学第三附属医院产检的 153 例单胎孕妇为研究对象。排除标准:合并有妊娠期疾病如妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病,孕前甲状腺功能异常,孕期有病毒感染史。将孕期检查提示妊娠期低甲状腺激素血症但未进行干预者归为未干预组($n=58$),将提示妊娠期低甲状腺激素血症后口服左甲状腺素片进行干预者归为干预组($n=49$),随机选取同期产检甲状腺功能正常者归为正常组($n=46$)。本次研究经医院伦理委员会批准(2023-091-01)。

1.2 研究方法

采用回顾性分析的研究方法,收集孕妇的基本信息,如孕前身体质量指数(body mass index, BMI)、年龄、孕次、产次及剖宫产次数、产前彩超及甲状腺功能检查结果。详细记录彩超结果中双顶径(biparietal diameter, BPD)、HC、腹围(abdomen

circumference, AC)、股骨长(femur length, FL)。记录甲状腺功能检查中的游离甲状腺激素(free thyroxine, FT4)及促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)结果。收集胎儿出生头围、身长、体重、出生孕周等信息。

1.3 评价标准及观察指标

妊娠期低甲状腺素血症诊断标准:FT4 低于妊娠期参考值下限(第 2.5 百分位数),TSH 水平正常(介于第 2.5 百分位数与第 97.5 百分位数之间)^[5]。

观察指标:①三组孕妇一般资料比较;②对比分析三组孕妇甲功结果;③孕期胎儿头围发育情况比较;④三组孕妇胎儿超声指标比较分析;⑤三组胎儿出生指标对比分析。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析。计量资料符合正态分布者以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析;不符合正态分布者以中位数及四分位间距 $M(Q_1 \sim Q_3)$ 表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验。计数资料用例数(n)和百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组孕妇一般资料比较

两组孕妇 BMI、年龄、孕次、产次、剖宫产次数比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 三组孕妇甲功结果对比分析

三组 FT4 水平差异具有统计学意义,两两比较发现未干预组的 FT4 水平低于干预组及正常组($H=104.973, P<0.05$);三组 TSH 水平差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 三组胎儿孕晚期头围发育比较

三组胎儿孕晚期头围发育水平差异具有统计学意义,两两比较发现未干预组出现胎儿头围小于孕周

的概率高于干预组及正常组($\chi^2=11.781, P<0.05$), 见表 3。

2.4 孕 37 周胎儿超声指标对比分析

三组胎儿在孕 37 周时 BPD、HC 值差异具有统

计学意义,两两比较发现未干预组的胎儿在孕 37 周时的 BPD、HC 值小于干预组及正常组(F 值分别为 6.832、7.532, $P<0.05$);三组 AC、FL 值差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 1 三组孕妇一般资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of general data of pregnant women among three groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	BMI(kg/m ²)	年龄(岁)	孕次(次)	产次(次)	剖宫产次数(次)
未干预组	58	26.39±2.92	31.40±4.25	2.04±1.18	0.40±0.56	0.16±0.45
干预组	49	26.14±3.31	30.81±3.33	1.96±1.09	0.27±0.45	0.17±0.38
正常组	46	25.28±2.44	31.40±3.52	1.85±1.41	0.45±0.58	0.19±0.45
F		1.992	0.402	0.288	1.377	0.095
P		0.140	0.670	0.750	0.255	0.909

表 2 三组孕妇甲功结果对比 [$M(Q_1\sim Q_3)$]

Table 2 Comparison of the results of thyroid function of pregnant women among three groups [$M(Q_1\sim Q_3)$]

组别	例数	FT4(pmol/L)	TSH(mIU/L)
未干预组	58	8.61(8.22~8.90)	1.97(1.13~2.27)
干预组	49	10.00(9.19~11.35)	1.94(1.35~2.95)
正常组	46	12.55(11.98~13.2)	1.99(1.12~2.67)
H		104.973	3.069
P		<0.001	0.216

表 3 三组胎儿孕晚期头围发育比较 [$n(\%)$]

Table 3 Comparison of fetal HC development in the third trimester among three groups [$n(\%)$]

组别	例数	头围小于实际孕周
未干预组	58	16(27.59)
干预组	49	4(8.16)
正常组	46	3(6.52)
χ^2		11.781
P		0.003

表 4 孕 37 周胎儿超声指标对比分析 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparative analysis of fetal ultrasound indicators at 37 weeks of gestation ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	BPD(mm)	HC(mm)	AC(mm)	FL(mm)
未干预组	58	90.91±2.54	324.90±9.19	331.07±14.37	68.83±2.15
干预组	49	92.14±3.01	327.67±7.53	333.14±14.87	69.41±2.57
正常组	46	92.94±2.94	330.76±8.40	338.26±16.43	69.80±2.66
F		6.832	7.532	2.969	2.107
P		0.001	0.001	0.054	0.125

2.5 胎儿出生指标对比分析

三组胎儿出生时头围水平差异具有统计学意义,两两比较发现未干预组的胎儿出生头围小于干

预组及正常组($F=3.332, P<0.05$);三组胎儿出生身长、出生体质量及出生孕周差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

表 5 胎儿出生指标对比分析 ($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparative analysis of fetal birth indicators ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	头围(cm)	身长(cm)	体质量(g)	出生孕周(w)
未干预组	58	33.79±1.39	50.55±1.39	3 320.43±355.16	39.68±1.08
干预组	49	34.33±1.23	51.00±1.71	3 342.51±364.32	39.75±1.02
正常组	46	34.48±1.70	51.30±1.95	3 369.37±393.78	39.58±1.17
F		3.332	2.661	0.224	0.319
P		0.039	0.073	0.799	0.727

3 讨论

3.1 妊娠期低甲状腺激素血症的不良影响

在胎儿宫内发育阶段,甲状腺激素对于胎儿的生长发育是必不可少的,然而,在胎儿期,其自身的甲状腺发育不完全,生长所需的甲状腺激素几乎完全来源于母体。母体产生的甲状腺激素通过胎盘,输送给胎儿,促进蛋白质的合成,维持骨骼的生长发育^[6]。妊娠期一些特有的激素水平变化及胎儿发育所需,导致母体对甲状腺激素的需求增加,易出现甲状腺激素的供应不足,继而出现甲状腺功能减退^[7]。目前对于妊娠期低甲状腺激素血症的不良影响暂不统一,国内李宝娟等^[8]学者的研究发现,单纯性低甲状腺激素血症与妊娠期糖尿病、早产等不良妊娠结局关系密切。也有学者表示,妊娠期低甲状腺激素血症会影响胎儿的大脑形态发育,继而影响神经及智力发育^[9-10]。但有学者却表示,孕期低甲状腺激素血症与不良结局的发生无关^[11]。

本研究中,未干预组共 16 例在孕晚期产检过程中出现胎儿头围小于实际孕周,发生率高于干预组及正常组,且未干预组的胎儿出生头围也小于对照组,说明孕妇患低甲状腺激素血症对胎儿发育会产生不良影响,导致头围发育减慢。与之前国外学者 Nazarpour 等^[12]的前瞻性研究结果一致。但有研究表明,妊娠期低甲状腺激素血症孕妇末次胎儿超声头围大于正常孕妇^[13],与本研究出现差异的原因可能在于此次研究的样本量较小。

3.2 妊娠期低甲状腺激素血症的干预

目前对于妊娠期低甲状腺激素血症是否需要干预仍没有统一定论,一些学者认为,妊娠期 FT4 值降低是妊娠期糖尿病及先兆子痫等并发症的危险因素,尽早对低甲状腺激素血症的孕妇进行干预,其发生妊娠期糖尿病等并发症的概率会降低^[14-15]。但 Locantore 等^[16]人表示,妊娠期低甲状腺激素血症与不良妊娠结局之间的关系尚不明确,没有治疗指征。国外一项研究结果显示,孕期是否行药物干预,对于低甲状腺激素血症孕妇的子代认知功能或其他神经发育指标没有显著影响^[17]。我国指南中提到,妊娠早期的低甲状腺激素血症可考虑左旋甲状腺素片治疗^[18]。左甲状腺素片是人工合成的四碘甲状腺原氨酸钠盐,服用后,可以在体内发挥与内源性甲

状腺素相似的生物学功能,补充甲状腺激素分泌的不足^[19]。本研究中,未干预组的 FT4 低于干预组及正常组,差异具有统计学意义;TSH 无统计学差异,表明左甲状腺素片可以改善甲状腺功能,预防不良结局的发生。

通过对三组胎儿孕 37 周的超声指标进行分析,结果显示未干预组的胎儿 BPD、HC 小于干预组及正常组,差异具有统计学意义,说明口服左甲状腺素片进行替代治疗可以纠正甲状腺代谢紊乱,进一步改善胎儿的宫内发育,与之前的研究结果相符^[20-21]。对胎儿出生指标进行分析,未干预组的胎儿出生头围小于干预组及正常组,差异具有统计学意义。既往有前瞻性研究也表明,孕妇低甲状腺激素血症所生儿童的头围较小^[12]。然而,之前的一项 Meta 分析表示,左旋甲状腺素治疗后,出生头围无统计学差异^[22]。分析差异的原因可能在于,孕期低甲状腺激素血症与当地的碘含量相关,左甲状腺素片治疗效果不同可能与地域的影响有关。

综上所述,尽管当前对于妊娠期低甲状腺激素血症是否进行干预未形成定论,但通过本次研究,妊娠期低甲状腺激素血症对于胎儿头围发育有负面影响,建议对低甲状腺激素血症及时干预,改善不良预后。

[参考文献]

- [1] Davies K L, Smith D J, El-Bacha T, et al. Development of cerebral mitochondrial respiratory function is impaired by thyroid hormone deficiency before birth in a region-specific manner[J]. *FASEB J*, 2021, 35(5): e21591.
- [2] Dong A C, Stagnaro-Green A. Differences in diagnostic criteria mask the true prevalence of thyroid disease in pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Thyroid*, 2019, 29(2): 278-289.
- [3] 谢俊豪, 李文文, 金百翰, 等. 妊娠期低甲状腺素血症的临床意义[J]. *医学研究杂志*, 2020, 49(2): 48-53.
- [4] 黄艳, 陈倩, 刘仁红. 孕早中期持续单纯性低甲状腺素血症对妊娠结局、新生儿神经系统及智力发育的影响分析[J]. *中外医学研究*, 2023, 21(2): 90-93.
- [5] 单忠艳, 滕卫平. 《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》(第 2 版)要点解读[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35(8): 632-635.
- [6] 曹文. 甲功检测对妊娠患者甲状腺功能减退诊断的价值分

- 析[J].中国医药指南,2023,21(1):130-132.
- [7] Taylor P N, Muller I, Nana M, et al. Indications for treatment of subclinical hypothyroidism and isolated hypothyroxinaemia in pregnancy[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2020, 34(4): 101436.
- [8] 李宝娟, 刘慧坤, 董微. 妊娠期单纯低甲状腺素血症的危险因素和对母婴结局的影响[J]. 国际妇产科学杂志, 2022, 49(1): 71-76.
- [9] Andersen S L, Andersen S, Vestergaard P, et al. Maternal thyroid function in early pregnancy and child neurodevelopmental disorders: a danish nationwide case-cohort study[J]. Thyroid, 2018, 28(4): 537-546.
- [10] Gyllenberg D, Sourander A, Surcel H M, et al. Hypothyroxinemia during gestation and offspring schizophrenia in a national birth cohort[J]. Biol Psychiatry, 2016, 79(12): 962-970.
- [11] Chen L, Yang H, Ye E, et al. Insignificant effect of isolated hypothyroxinemia on pregnancy outcomes during the first and second trimester of pregnancy[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 16(11): 528146.
- [12] Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Rahmati M, et al. Effects of isolated maternal hypothyroxinemia on adverse pregnancy outcomes[J]. Arch Gynecol Obstet, 2022, 305(4): 903-911.
- [13] 谢俊豪, 刘玉环, 黄勤. 妊娠期低甲状腺素血症对妊娠结局影响的回顾性分析[J]. 解放军医学杂志, 2017, 42(3): 211-216.
- [14] 王骞. 单纯低 T4 血症对孕妇妊娠结局及胎儿影响分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2017, 14(1): 153-156.
- [15] Sankoda A, Arata N, Sato S, et al. Association of isolated hypothyroxinemia and subclinical hypothyroidism with birthweight: a cohort study in Japan[J]. J Endocr Soc, 2023, 7(5): bvad045.
- [16] Locantore P, Corsello A, Policola C, et al. Subclinical thyroid diseases and isolated hypothyroxinemia during pregnancy[J]. Minerva endocrinology (Torino), 2021, 46(3): 243-251.
- [17] Casey B M, Thom E A, Peaceman A M, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy[J]. N Engl J Med, 2017, 376(9): 815-825.
- [18] 《孕产期甲状腺疾病防治管理指南》编撰委员会, 中华医学会内分泌学分会, 中华预防医学会妇女保健分会. 孕产期甲状腺疾病防治管理指南[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022, 38(7): 539-551.
- [19] 戴晓育. 左甲状腺素钠片治疗妊娠期亚临床甲减的有效性、安全性分析[J]. 中国实用医药, 2022, 17(13): 109-111.
- [20] 孙亚玲, 辛春, 郭明, 等. 早期综合干预联合左甲状腺素钠治疗妊娠合并甲状腺功能减退症的临床研究[J]. 安徽医药, 2019, 23(1): 14-18.
- [21] Zhou M, Wang M, Li J, et al. Effects of thyroid diseases on pregnancy outcomes[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(3): 1807-1815.
- [22] Yamamoto J M, Benham J L, Nerenberg K A, et al. Impact of levothyroxine therapy on obstetric, neonatal and childhood outcomes in women with subclinical hypothyroidism diagnosed in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. BMJ open, 2018, 8(9): e022837.
- [专业责任编辑: 肖延凤]
[中文编辑: 郭乐倩; 英文编辑: 牛 惠]